

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

n° 1267

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Marie-Claude BOUZIGNAC

née le 20 Mai 1936, à Toulouse, (Hte Garonne)

Présentée et soutenue publiquement le : 1962

AMENORRHEES ET BUSULFAN (MYLERAN)

A propos de 10 cas d'aménorrhée observés
après traitement par le Myleran ou un autre antimitotique

(Travail du Service du Docteur Albert NETTER —
Hôpital Necker)

Président : Mr. Jean BERNARD, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V.

For the purpose of the present investigation, the following data were obtained from the records of the Bureau of the Census, Department of Commerce, for the years 1910 to 1920.

TABLE I

THE NUMBER OF PERSONS IN THE UNITED STATES, BY SEX AND COLOR, 1910 TO 1920

The following table shows the number of persons in the United States, by sex and color, for the years 1910 to 1920. The figures are given in thousands.

Source: Bureau of the Census, Department of Commerce, "The Population of the United States, 1910 to 1920," Washington, D. C., 1921.

THE BUREAU OF THE CENSUS, DEPARTMENT OF COMMERCE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Marie-Claude BOUZIGNAC

née le 20 Mai 1936, à Toulouse, (Hte Garonne)

Présentée et soutenue publiquement le :



AMENORRHEES ET BUSULFAN (MYLERAN)

A propos de 10 cas d'aménorrhée observés
après traitement par le Myleran ou un autre antimitotique

(Travail du Service du Docteur Albert NETTER -
Hôpital Necker)

Président : Mr. Jean BERNARD, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Jean VERNE
2^e ASSESSEUR } Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNÉ (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSE (F.) CHOMETTE (G.) GOUYCOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anatomie pathologique	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Anesthésiologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Bactériologie	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUM (J.) JEROME (H.)
Biochimie médicale	PLAS (F.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Carcinologie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Dermato-Syphiligraphie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Electro-Radiologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Hématologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Histologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hydrologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)
Hygiène	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Maladies infectieuses	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine légale	ALBAHARY (C.)
Médecine du travail	PERTUISSET (B.)
Neuro-chirurgie	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TROYER-ROZAT (J.)
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Ophtalmologie	

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie chirurgicale	SCHNEIDER (J.)
Pathologie exotique	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Pathologie expérimentale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) OHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pédiatrie-Puériculture	

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pneumo phthisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ GERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P.) AMPLINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mes Parents

A ma Tante et à mon Oncle

avec mon immense reconnaissance et toute mon
affection.

A ma Soeur et à mon beau-Frère

A ma Famille

A mes Amis

A notre Président de Thèse :

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de Cancérologie Médicale et Sociale.

Qui nous a fait le grand honneur
de bien vouloir accepter la présidence
de notre Jury de Thèse, en témoignage
d'admiration et de respectueuse reconnaissance.

A nos Juges :

En témoignage de profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Albert NETTER

Professeur au Collège de Médecine
Médecin des Hôpitaux de Paris.

A Madame le Docteur Alice NETTER

Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris
Attachée de Consultation à l'Hôpital Necker.

Qui nous ont inspiré ce travail.
Nous avons eu le privilège de passer
six mois dans leur service où nous avons
pu bénéficier de leur précieux ensei-
gnement.

Nous tenons tout particulièrement
à les remercier ici de leur bienveillant
accueil et les prions d'accepter l'ex-
pression de notre profonde admiration
et de notre très sincère reconnaissance.

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris.

A nos Maîtres de l'Hôpital de L'Institut Pasteur.

A mes Camarades.

INTRODUCTION

=====

Au cours du traitement de leucémies myéloïdes chroniques par le Busulfan (1-4-diméthane-Sulfonyloxybutane, mieux connu sous le nom de Myleran), nous avons observé chez des femmes en période d'activité génitale, que celles-ci présentaient dans un certain nombre de cas (et ceci en dehors de tout processus leucosique imputable à la maladie elle-même) une aménorrhée et des troubles de type ovarioprive.

Ces troubles, plus ou moins précoces, réversibles ou définitifs suivant les cas, sont comparables en tous points à ceux qui sont observés après l'action des rayons X sur les ovaires.

Depuis l'introduction, à partir de 1953, du Myleran en thérapeutique humaine, plusieurs auteurs de pays différents ont signalé des incidents semblables, mais sans y attacher une importance particulière étant donné, sans doute, la gravité de la maladie en cause et l'amélioration apportée par ce traitement en face de la faible incidence que pouvait avoir une aménorrhée, fût-elle définitive, sur la vie de ces malades.

Mais il était intéressant, pour le Gynécologue amené à traiter de telles malades, d'approfondir le problème du point de vue purement gynéco-endocrinologique et d'essayer d'en tirer des conclusions, tant sur les risques d'une telle thérapeutique et la façon de les éviter, ou du moins de les pallier, que, d'une manière générale, sur les conséquences de toute administration de substances à action "radiomimétique" chez des femmes jeunes.

C'est ce qui a été fait dans le service du Docteur Albert NETTER où l'on a pu étudier d'une façon précise les cas de dix malades présentant une aménorrhée après traitement par le Myleran : c'est cette étude que nous nous proposons de rapporter ici.

Mais avant d'aborder le compte-rendu de ces observations, et afin d'en bien apprécier les données, nous avons cru bon de rappeler aussi schématiquement que possible :

- 1 - Le mode d'action des radiations ionisantes sur l'organisme et en particulier sur l'appareil génital.
- 2 - Le mécanisme d'action des substances dites "radiomimétiques".
- 3 - L'étude chimique et biologique du Myleran et en quoi son action peut être comparée à celle des rayons X.

Enfin, ces notions de radiobiologie étant précisées, nous ferons un court résumé des diverses observations qui ont été publiées dans la littérature au sujet de l'action du Myleran sur les gonades et sur le fœtus.

I - MODE D'ACTION DES RADIATIONS IONISANTES SUR L'ORGANISME

ET EN PARTICULIER SUR L'APPAREIL GENITAL

A - ACTION SUR LES TISSUS EN GENERAL

Les radiations ionisantes provoquent, comme leur nom l'indique, l'ionisation de la matière qui les absorbe. Elles entraînent donc au niveau des tissus un remaniement des structures chimiques intra-cellulaires (30).

Cette action est la même quelle que soit la radiation envisagée mais elle ne se produit pas avec les mêmes doses suivant les tissus et suivant les organismes. C'est ce qui a conduit à la notion de radio-sensibilité et aux lois énoncées en 1906 par Bergonié et Tribondeau, à savoir que les rayons agissent avec d'autant plus d'intensité sur les cellules :

- 1 - que l'activité reproductrice de ces cellules est plus grande.
- 2 - que leur avenir caryokinétique est plus long.
- 3 - que leur morphologie et leurs fonctions sont moins définitivement fixées.

De même Holweck et Lacassagne (24), en étudiant des levures et des protozoaires, ont pu constater que les cellules atteintes présentent plusieurs étapes d'altération de gravité variable qui sont dans l'ordre décroissant :

- la mort immédiate de la cellule,
- la suppression de sa motilité,
- la suppression de sa reproduction,
- des anomalies abortives de la division cellulaire,

- un retard de croissance,
- ou la transmission héréditaire d'une radiomutation.

Cette atteinte se faisant selon les lois de probabilité, il existe une corrélation entre le type de lésion et le volume occupé par une région particulière de la cellule, c'est ainsi que :

- l'absorption simultanée d'un grand nombre de projectiles (photo-électrons s'il s'agit d'un rayonnement X ou γ , électrons s'il s'agit d'un rayonnement β) sur les divers constituants entraîne la mort immédiate.
- la destruction du centrosome supprime la division cellulaire.
- la destruction d'une quantité plus ou moins grande de chromatine empêche l'achèvement normal de la caryokinèse.
- une désintégration partielle du cytoplasme provoque un retard de croissance.
- et une très fine lésion sur un point particulier d'un chromosome entraîne une malformation héréditaire.

La radiosensibilité cellulaire est donc fonction à la fois de la texture histologique qui conditionne le volume respectif des zones sensibles, et de la composition physico-chimique qui conditionne le nombre de projectiles nécessaires, et si les lois de Bergonié et Tribondeau ont toute leur valeur, c'est qu'il existe précisément une corrélation étroite entre le grand volume relatif des zones sensibles (noyau, centrosome) et l'activité divisionnelle.

Tous les phénomènes que nous venons de passer en revue concernent les formations intra-cellulaires, mais les zones inter-cellulaires, en particulier les substances fondamentales des tissus conjonctifs, sont également sensibles aux radiations.

Celles-ci provoquent d'abord à leur niveau une réaction inflammatoire, puis une sclérose, et contrairement à l'atteinte des cellules elles-mêmes dont certaines peuvent rester intactes et entraîner par la suite une régénération par reprise des divisions (peau, testicules, moelle osseuse), l'atteinte des formations inter-cellulaires est durable et parfois même définitive.

C'est ce qui explique d'une part l'addition des effets de doses administrées à intervalles très longs, d'autre part l'atteinte possible de certains organes dont les cellules proprement dites sont peu sensibles (glandes salivaires, foie, thyroïde).

En ce qui concerne le processus de dégénérescence des cellules irradiées, des expériences faites sur des graines par Guilleminot en 1907 (18) montrent qu'il ne diffère pas du mode de dégénérescence habituel de chaque type respectif de cellule.

C'est ainsi que l'on peut voir soit une mort immédiate par nécrobiose de coagulation ou de liquéfaction, soit une mort différée après latence plus ou moins longue par :

- suppression de la reproduction,
- anomalies abortives de la division,
- ou lésions latentes à manifestations tardives à l'occasion d'une transformation fonctionnelle ou d'une reprise d'activité ou d'une irritation extérieure (ovaire, tissu osseux).

B - ACTION SUR L'APPAREIL GENITAL

Dès le début du siècle, de multiples travaux ont permis de connaître d'une manière précise l'action des rayons X au niveau des tissus germinatifs.

Ainsi, en 1903, pour la première fois, Albers-Schönberg (1) obtient un effet physiologique des radiations sur un organe profond à partir de l'extérieur. Cet auteur, après avoir irradié des testicules de lapins et de cobayes observe que ces animaux mis en présence de femelles normales s'accouplent mais ne se reproduisent pas. Ils présentent donc une azoospermie mais l'instinct sexuel est conservé.

En 1904, Seldin (39) établit la similitude d'action entre rayons X et rayons Y, tandis que Bergonié et Tribondeau (7) font une étude histologique des radio-lésions du testicule de rat.

L'année suivante, ces mêmes auteurs (8) étudient les effets de l'irradiation de l'ovaire de la lapine.

En 1906, Regaud et Blanc (37) notent l'extrême sensibilité de la spermatogonie.

En 1907, Ancel et Bouin (3) mettent en évidence la dissociation des diverses fonctions du testicule.

En 1911, Hertwig (23) obtient des effets tératogènes par irradiation des spermatozoïdes.

En 1913, Regaud et Lacassagne (38) précisent la nature et le degré des lésions suivant le mode d'irradiation.

En 1927, Muller (35) obtient des mutations par irradiation des testicules.

Tous ces différents travaux ont alors conduit aux constatations suivantes : (30)

a - Action sur le testicule

Son irradiation entraîne une diminution de volume avec azoospermie temporaire ou définitive suivant la dose administrée, mais l'instinct sexuel reste intact.

1 - Au niveau des tubes séminifères, les spermatogonies présentent une sensibilité beaucoup plus grande que les autres éléments de la spermatogénèse et que les cellules du syncytium nourricier de Sertoli.

2 - En revanche, la glande interstitielle n'est pas atteinte par les irradiations, ce qui explique la conservation de l'activité sexuelle et la différence absolue entre radio-stérilisation du testicule et castration.

b - Action sur l'ovaire

Chez la lapine (chez qui cette action a été particulièrement étudiée), on observe, contrairement à ce qui se passe chez le mâle, une disparition de toute activité sexuelle, et on note, en même temps qu'un aspect atrophique des ovaires, un certain degré d'atrophie de l'utérus, des trompes, du vagin et des glandes mammaires. Ces manifestations ne sont pas toujours définitives et on peut voir chez cet animal, après quatre ou cinq mois, un réveil de l'activité sexuelle avec même gestation et mise bas.

1 - Au niveau des follicules ovariens on constate que les follicules primordiaux sont moins vulnérables que les follicules mûrs et que certains d'entre eux, même, échappent à toute atteinte.

Dans les follicules primordiaux qui sont atteints, c'est au niveau de l'ovocyte que se font sentir les premiers signes de dégénérescence, puis les cellules folliculeuses meurent à leur tour.

Au niveau des follicules mûrs, les lésions se manifestent d'abord sur les cellules de la thèque interne puis sur l'ovocyte qui est résorbé plus lentement.

Dans le mois qui suit l'irradiation, l'aspect macroscopique de l'ovaire est très altéré mais on retrouve à l'examen histologique un certain nombre de follicules primordiaux qui sont restés intacts.

C'est à partir de ces follicules primordiaux restés intacts que la fonction peut se rétablir peu à peu après une stérilisation temporaire.

2 - Au niveau de la glande interstitielle, on observe également une destruction mais celle-ci est due non pas à l'irradiation elle-même, mais à la disparition des follicules qui empêche la reconstitution de la glande à partir de ces follicules.

3 - Quant aux corps jaunes constitués, ce sont des éléments faiblement radiosensibles dont les rayons ne modifient pas l'évolution.

En revanche, étant donné la destruction des follicules et partant, l'absence d'ovulation, il y a absence de tout corps jaune nouveau tant que les follicules épargnés n'ont pas repris leur activité.

C'est pour cette raison qu'il existe en même temps une atrophie de tout le tractus génital.

Toutes les données que nous venons d'exposer expliquent que l'irradiation des ovaires chez la femme, conduise à une disparition des menstruations et à l'apparition de bouffées de chaleur et de stérilité.

Mais ces phénomènes peuvent être passagers si la dose n'est pas intense ou si le sujet est jeune, car ces différentes lésions présentent bien entendu des degrés variables suivant l'intensité de l'irradiation et

elles sont d'autant plus complètes et durables que celle-ci aura été plus forte.

Mais alors se pose le problème de l'état génétique des ovocytes ayant échappé à la radio-destruction et, parallèlement à l'intensité de l'irradiation, sa répétition est très importante à considérer car, comme le souligne Henri Ramioul (36) : "l'effet des radiations sur les gènes est cumulatif", c'est à dire qu'il importe peu que cette dose soit donnée en "une seule fois ou acquise en plusieurs années, et la dose dangereuse pour "les organes génitaux (celle qui donne des radio-mutations) étant de 20 r, "un individu qui reçoit sur les organes génitaux 20 r en une seule fois "lors d'une irradiation accidentelle ou un autre individu qui reçoit ces "20 r par petites doses (0,005 r par jour pendant 10 ans) courent le même "risque".

II - MECANISME D'ACTION DES SUBSTANCES DITES

=====

"RADIOMIMETIQUES"

=====

A - DEFINITION - HISTORIQUE

Le terme de "radiomimétique" a été introduit par Dustin en 1947 (15) pour décrire certaines substances chimiques dont les effets cytologiques et biologiques terminaux ressemblent à s'y méprendre à ceux des radiations ionisantes.

Déjà, depuis Kennaway et Hieger en 1930 (26) et Dustin lui-même en 1934 (14), on savait que l'arrêt des mitoses et la production de tumeurs pouvaient être provoqués aussi bien par des substances chimiques que par des radiations.

Mais il a fallu attendre la découverte capitale de Miss Auerbach en 1943 (4) qui, présentant l'ypérite au soufre $S(CH_2 - CH_2Cl)_2$ (le toxique principal de la guerre de 1914-18) comme un agent mutagène puissant, démontrait parfaitement la similitude d'action entre certains "radiomimétiques" et les radiations ionisantes.

En effet, jusque-là seules les radiations ionisantes, étaient connues comme agents capables de provoquer des mutations ou du moins, d'augmenter la fréquence des mutations spontanées.

Par la suite, divers auteurs : Loveless en 1951 (32), Harris, Lammerton et coll. en 1952 (22) puis Koller en 1954 (27) ont essayé, en étudiant les sensibilités relatives du noyau et du cytoplasme d'une part, de la cellule au repos et en activité mitotique d'autre part, de donner une définition plus étroite et plus précise des substances à action radiomimétique.

C'est ainsi que Koller a introduit le terme de nucléotoxique pour qualifier les effets radiomimétiques typiques, c'est à dire les ruptures de chromosomes et leurs réunions, par opposition aux effets cytotoxiques débutant par une altération du cytoplasme. En fait, les radiomimétiques ainsi définis deviennent cytotoxiques à fortes doses.

Quoi qu'il en soit, si l'on se place du point de vue qui nous intéresse ici, c'est à dire du point de vue physiologique et clinique, la définition primitive de Dustin est la bonne et la ressemblance entre les effets terminaux des radiomimétiques et des radiations ionisantes est bien soulignée par Bacq et Alexander (5) qui signalent, en plus de l'action mutagène, carcinogène et productrice de cassures de chromosomes qu'ont en commun les agents radiomimétiques et les radiations ionisantes sur les mammifères :

- 1 - Le blanchissement des poils.
- 2 - La dégénérescence caractéristique aiguë et chronique de la moëlle osseuse hématopoïétique, des testicules et des ovaires.
- 3 - L'inhibition de la formation d'anticorps.
- 4 - Une déficience de coagulation du sang.
- 5 - L'inhibition de la croissance de tumeurs expérimentales.

B - CHIMIE DE CES SUBSTANCES

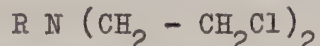
C'est, nous venons de le voir, la découverte des actions mutagène et cytotoxique de l'ypérite au soufre (mustard-gas) qui fut le point de départ de nos connaissances sur les substances radiomimétiques.

En effet, après cette découverte, on s'est aperçu que les ypérites à l'azote (moutardes nitrées) possédaient les mêmes propriétés. On a alors cherché à déterminer la structure chimique qui correspond à cette action cytotoxique et mutagène.

C'est ainsi que Haddow, Kon et Ross en 1948 (20) trouvèrent, à l'aide de nombreuses expériences, que seules les substances possédant deux groupes halogéno-alkyles - $\text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{Cl}$ - inhibaient la croissance des tissus utilisés comme matériel d'étude.

Par la suite, d'autres travaux entrepris séparément (Alexander en 1953 (2), Haddow en 1954 (19) permirent d'arriver aux mêmes conclusions :

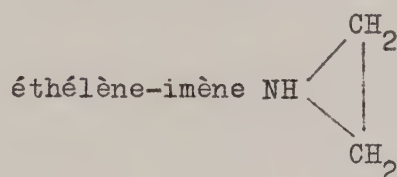
1 - Toutes les substances de structure générale



ont une activité du type radiomimétique ; ceci, quel que soit le radical R et quelle que soit la nature acide, basique ou neutre de ces substances ; l'activité de la molécule est conditionnée uniquement par les deux chaînes $CH_2 - CH_2Cl$.

2 - Les composés possédant au moins deux groupes :

époxydes (un pont -O-)



ou méthyloxy - O - SO_2 - CH_3 (cas du Myleran comme nous le verrons plus loin).

sont cytotoxiques, mutagènes, carcinogènes, et provoquent des ruptures de chromosomes.

C - MODE D'ACTION

Il n'y a pas identité d'action, au sens physico-chimique, entre les radiomimétiques et les radiations ionisantes et seuls leurs effets biologiques terminaux sont entièrement superposables (28) (5).

Comme les radiations ionisantes, les radiomimétiques agissent avec prédilection sur les cellules en mitose et sur le système hématopoïétique mais ils n'ont pas d'effets plus sélectifs (5) (16).

Toutefois, comme nous le verrons plus loin, certains d'entre eux (le CB 1348 ou acide dichloro-éthyl-para-amino-phényl-butyrique et le Myleran) ont une action plus sélective sur certaines lignées sanguines. Mais de toutes façons, et selon les mêmes auteurs, cette sélectivité n'est pas en relation directe avec la malignité.

De plus, on sait, d'après les expériences de Landing, Goldin, Noe et Coll. (31) sur les effets pathologiques des moutardes nitrées, que les

lésions viscérales obtenues (sur le testicule en particulier) si elles diffèrent dans leur processus et leur ordre de succession, ne sont pas différentes dans leur nature des lésions produites par irradiation, déficience métabolique, ou exposition à un grand nombre d'autres agents physiques ou chimiques.

oOo

III - LE MYLERAN : HISTORIQUE - PROPRIETES - COMPARAISON

=====

AVEC LES RAYONS X

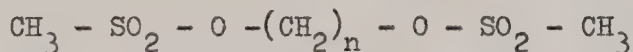
=====

A - HISTORIQUE - CHIMIE

Nous avons vu comment, à la suite de la découverte des propriétés radiomimétiques des moutardes nitrées, des travaux ont été entrepris dès 1948 pour essayer d'améliorer leur action et de déterminer la structure chimique des substances capables d'agir dans le même sens (20).

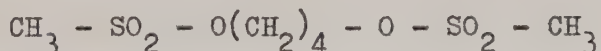
C'est ainsi que Timmis en 1948 (21) synthétise, en modifiant la constitution chimique des moutardes nitrées, certains esters de l'acide méthane-sulfonique qui ont également le pouvoir d'alkyler, c'est à dire d'entrer dans certaines combinaisons chimiques avec un constituant du noyau par leurs groupes éthane ou alkyl.

Parmi ces esters sulfoniques, certains ont une action moins toxique sur la moëlle que les moutardes nitrées et une activité biologique par conséquent supérieure. Ceci a conduit à la sélection de composés de formule :



où n peut valoir de 2 à 10.

Or, les propriétés biologiques optima se voient lorsque n vaut 4 ou 5, c'est à dire avec le composé méthyloxy (groupement $-\text{O} - \text{SO}_2 - \text{CH}_3$) :



ou 1-4 diméthane-sulfonyloxybutane, encore appelé GT-41 ou Busulfan* (ou Myleran pour les anglo-saxons) (29).

*Commercialisé sous le nom de Misulban.

Ce produit, utilisé pour la première fois en clinique humaine en Septembre 1951 a été définitivement introduit en thérapeutique par Timmis en 1953 (21).

B - MECANISME D'ACTION

Le Myleran agit sélectivement sur les cellules-mères des granulocytes (5) (29) (16) et constitue donc un agent chimiothérapique très efficace dans certaines leucémies myéloïdes.

Nous avons vu qu'il agissait par ses propriétés radiomimétiques en bloquant les mitoses par action directe sur les chromosomes.

Comme le démontrent les expériences fort élégantes de Winkler (41), il a une action inhibitrice sur la formation de nouveau tissu leucémique à partir de tissu préexistant. Il a donc une action antimitotique et non une action toxique sur les cellules leucémiques déjà existantes. C'est par cette action antimitotique qu'il agit au niveau des follicules ovariens en empêchant le développement de la granulosa par l'arrêt des mitoses mais il n'influence pas la transformation des ovogonies en ovocytes de premier ordre (10).

C - COMPARAISON AVEC LES RAYONS X

Comme tous les radiomimétiques, et ainsi que nous l'avons vu au précédent chapitre, le Myleran a des propriétés biologiques comparables à celles des rayons X.

Mais toutes les données que nous avons rencontrées alors concernaient les substances radiomimétiques dans leur ensemble, or, des expériences précises, effectuées tout particulièrement avec le Myleran, ont permis de vérifier de façon incontestable la similitude d'action qui existe entre ces deux agents thérapeutiques.

Déjà, dans ses études statistiques publiées en 1953 et en 1955, Galton (17) signalait cette similitude dans les résultats thérapeutiques obtenus chez ses malades atteints de leucémie myéloïde chronique. L'auteur insistait même sur l'action parfois supérieure du Myleran et l'absence d'effets secondaires et d'incidents, sauf la possibilité, comme avec les

rayons X, d'obtenir des aplasies médullaires irréversibles avec de trop fortes doses.

En 1954, Bollag (9) rapporte qu'après administration de Myleran chez le rat, il obtient :

- chez le mâle, une destruction progressive de l'épithélium germinatif tandis que le poids des testicules diminue de moitié.

- chez la femelle, une disparition des follicules ovariens mais les corps jaunes sont toujours présents.

- chez les rates gravides, les descendants sont stériles, on note chez eux une diminution du volume des ovaires et l'absence d'épithélium germinatif, tandis que les autres glandes endocrines sont indemnes.

En 1955, Elson (16), en utilisant comme test la croissance de jeunes rats, démontre avec quelle exactitude l'action du Myleran est superposable à celle des rayons X. Il signale toutefois (en ce qui concerne l'action sur les éléments sanguins) la faible action du Myleran sur la lignée lymphoïde par rapport à son action sur la série granuleuse tandis que le CB 1348 (autre radiomimétique étudié en même temps) agit sur ces mêmes formations suivant un rapport inverse.

L'auteur insiste alors sur le fait que la conjugaison de ces deux substances reproduit exactement l'action des rayons X.

En 1959, J. et M. Moutschen-Dahmen (34) dans leurs recherches de génétique sur les chromosomes de *Vicia Faba* (fève), ont l'idée de soumettre leur matériel d'étude à l'action du Myleran. Ils constatent alors que ce médicament a la propriété particulière de produire des lésions très localisées au niveau de l'hétérochromatine et d'induire de nombreuses cassures de chromosomes ayant pour conséquence l'apparition de chromosomes déficients par carence de réunion consécutive à ces cassures. Actions exactement comparables à celles qu'ils avaient l'habitude d'obtenir avec les rayons X.

Enfin, en 1960, une expérience faite par Dunjic et Maisin (13) vient corroborer de façon très spectaculaire la parfaite similitude d'action entre Myleran et rayons X.

Ces auteurs étudient l'action curative de la moëlle osseuse isologique chez des rats ayant reçu une dose léthale de Myleran. Ils constatent alors non seulement une survie comparable à celle obtenue en utilisant une irradiation totale préalable, mais la possibilité, avec le Myleran, d'utiliser quatre fois moins de cellules pour obtenir la même survie.

oOo

IV - REVUE DES CAS PUBLIES SUR L'ATTEINTE

=====

DES GONADES ET DU FOETUS

=====

Depuis l'introduction du Myleran dans la thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques, plusieurs auteurs de pays différents ont signalé des cas où ce traitement a entraîné des incidents chez des femmes jeunes et chez des femmes enceintes.

Déjà, en 1953, Lutze (33) prévoyant l'effet nocif possible des radiomimétiques et de l'irradiation interne par le radiophosphore sur le fœtus, signalait le danger de ces thérapeutiques chez la femme enceinte et préconisait l'usage exclusif des rayons X, d'application moins hasardeuse, pour traiter les leucémiques gravides.

En 1956, Kenis, Dustin, Henry et Tagnon (25) dans une publication sur l'action du Myleran dans 22 cas de leucémie myéloïde chronique, rapportent les faits suivants :

a - Leurs malades, chez qui le Myleran était administré per os à raison de 2 à 8 mg par jour ont reçu au total des doses variant entre 200 mg et 2.000 mg.

La plupart d'entre eux étaient non hospitalisés mais étaient l'objet d'une surveillance clinique et biologique très étroite.

b - Parmi les incidents constatés, on a signalé :

- 1 cas d'intolérance gastrique,
- 1 cas d'aplasie médullaire,
- 2 cas de thrombocytopénie,

3 cas résistants,

3 cas d'aménorrhée,

1 cas d'atteinte de la lignée germinale masculine.

c - Les 3 cas d'aménorrhée concernent des femmes âgées respectivement de 31, 32 et 41 ans.

Dans l'un des cas, deux frottis vaginaux montrent une absence d'activité oestrogénique.

Chez les deux malades de 31 et 32 ans, l'aménorrhée est apparue alors que le Myleran avait déterminé une bonne rémission clinique et hématologique.

d - Chez l'homme, il n'y a pas eu d'étude systématique de la spermatogenèse, mais dans le cas où l'on a pu observer une atteinte de la lignée germinale, l'étude histologique post-mortem du testicule a montré :

- un arrêt complet de la spermatogenèse,
- une sclérose de la membrane basale des tubes séminifères,
- mais le tissu interstitiel est resté intact.

En 1958, Shermann et Locke (40) rapportent le cas, publié par Izumi, d'une femme de 31 ans ayant été traitée par le Myleran à partir de trois mois avant le début de sa grossesse et pendant toute la durée de celle-ci. Elle a reçu en tout 210 mg.

L'accouchement a été normal à terme, et l'enfant (un garçon de 2.440 g.) indemne de toute anomalie. Cependant, à cause des cas d'atrophies gonadiques signalés, les auteurs soulignent la nécessité de surveiller l'enfant de ce côté-là.

En 1960, Diamond, Anderson et Mac Creadie (12) communiquent à leur tour le cas démonstratif d'une femme de 39 ans atteinte de leucémie myéloïde chronique qui, ayant reçu 1.500 r de radiothérapie splénique avant puis 100 mg par jour de 6-mercaptopurine pendant son déroulement, a présenté une grossesse normale et a donné naissance à un enfant tout à fait normal et bien portant encore 5 ans après.

Or, cette même malade, qui a débuté une deuxième grossesse l'année suivante et pendant laquelle on a commencé à administrer du Myleran (4 à 6 mg par jour), a donné alors naissance à un enfant pesant 1 kg bien que né à terme (par césarienne) et présentant de nombreuses anomalies qui ont entraîné la mort deux mois plus tard :

- cytomégalie diffuse,
- hypotrophie,
- malformations oculaires et palatines,
- hypoplasie thyroïdienne,
- hypoplasie ovarienne,
- état inflammatoire de tous les appareils.

Une discussion minutieuse de ces faits a conduit les auteurs à conclure que les anomalies observées chez ce deuxième enfant ne peuvent être dues qu'à l'action toxique du Myleran sur l'embryon après passage de la barrière placentaire.

Reprenant alors tous ces faits, J. Despeignes (11), dans sa thèse sur les associations leucémie-grossesse, souligne les effets nocifs sur le fœtus des doses prolongées d'antimitotiques administrés au début de la grossesse, et ajoute quelques observations personnelles à la liste des cas publiés.

C'est ainsi qu'il relate le cas d'une malade âgée de 26 ans ayant reçu du Myleran avant et pendant sa grossesse ; celle-ci a donné lieu à un accouchement prématuré (sept mois et demie) avec anomalie placentaire (mais pas d'infiltration leucémique). L'enfant (1.750 g.) était cyanosé et présentait une hémorragie méningée mais son hémogramme était normal.

Une autre malade, âgée de 27 ans et ayant eu auparavant trois enfants bien portants, a reçu du Myleran à partir du quatrième mois d'une nouvelle grossesse. L'accouchement a été normal à terme et l'enfant (2950 g) indemne de toute anomalie.

Mais huit mois après, cette malade (toujours sous Myleran) présentait une aménorrhée avec bouffées de chaleur, faisant penser "à un syndrome "ménopausique consécutif à l'administration de 700 mg de Myleran qui peut "provoquer de véritables castrations biologiques".

Or, la leucémie de cette malade était en rémission et cette rémission persistait encore un an après ainsi, du reste, que l'aménorrhée.

L'auteur rapporte ensuite les cas de 33 femmes jeunes en période d'activité génitale atteintes de leucémie myéloïde chronique et traitées entre 1955 et 1960 d'abord par radiothérapie splénique ensuite par traitement d'entretien par le Myleran à des doses variables.

Chez 13 d'entre elles, après des délais allant de 3 à 18 mois, on a noté l'apparition de signes de ménopause anticipée avec :

- bouffées de chaleur,
- élévation des gonadostimulines hypophysaires (au-dessus de 160 unités-souris chez 6 d'entre elles),
- frottis vaginaux de carence oestrogénique sévère.

Par ailleurs, chez ces malades, la leucémie était bien stabilisée et l'état général floride.

Ces troubles survenaient pour des doses allant de 360 mg à 840 mg après traitement d'une durée de 3 à 18 mois.

Chez les 20 malades qui n'ont pas eu de troubles des règles, les doses de Myleran avaient été moins importantes.

Nous avons placé volontairement à part les observations de Belo-horsky, Siracky, Sandor et Klauber (6) (de l'Institut du Cancer de Bratislava).

En effet, cette étude approfondie et qui se place du point de vue du gynécologue afin d'essayer d'expliquer pourquoi on a pu observer des cas d'aménorrhée chez des malades traitées par le Myleran, peut servir d'introduction à l'exposé de nos propres observations.

D'après ces auteurs, on admet généralement que la leucémie myéloïde chronique provoque dans certains cas des lésions de tout l'appareil génital et peut entraîner par elle-même une aménorrhée. On aurait même pu rapporter certains cas d'hémorragies génitales au seul processus leucémique, en dehors de toute diathèse hémorragique. De sorte que la maladie à elle seule, est capable d'entraîner toutes sortes d'anomalies des règles.

Mais, selon les mêmes auteurs toujours, dans les cas publiés d'aménorrhée après Myleran, celle-ci s'accompagnant le plus souvent de troubles de type ménopausique, doit bien être attribuée au radiomimétique et non à la leucémie.

L'étude de Bratislava a porté sur 17 malades traitées à l'Institut depuis 1955.

On a noté soigneusement toutes les données cliniques relatives au type de règles et à l'état gynécologique de chacune d'elles pendant le traitement et pendant les rémissions, et pour certaines pendant l'installation même de l'aménorrhée.

Des difficultés techniques ont pu, dans certains cas, entraver une étude détaillée par les moyens para-cliniques aussi, une étude approfondie du problème a dû être menée sur plusieurs années, avec notation scrupuleuse de toutes les données :

- de l'anamnèse,
- des examens cliniques,
- des examens paracliniques : biopsie d'endomètre, frottis vaginaux, courbe thermique (les gonado-stimulines hypophysaires n'étaient pas étudiées dans ces laboratoires à cette époque).
- de l'examen post-mortem dans certains cas.

Ces malades recevaient 4 à 6 mg par jour de Myleran au début, puis on diminuait jusqu'à 2 mg par jour ensuite.

Elles ont reçu au total des doses situées entre 150 mg et 880 mg.

Sur les 17 étudiées, 10 seulement présentaient des cycles menstruels réguliers avant le traitement. Ce sont elles qui ont été retenues.

Leurs âges se situaient entre 18 et 40 ans. Or, toutes les 10 ont présenté une aménorrhée après un à six mois de traitement.

- 8 d'entre elles ont montré une aménorrhée persistante.
- Chez une autre, trois menstruations ont été obtenues après une phase d'aménorrhée de six mois mais celle-ci était réapparue et persistait encore en 1960.

- Chez une autre enfin, on a noté des cycles réguliers après amenorrhée de 4 mois, cycles confirmés par le diphasisme de la courbe ménothermique et l'éosinophilie des frottis vaginaux.

- A noter que ces deux malades, âgées respectivement de 31 et 30 ans, montraient les "index" les plus bas (c'est à dire temps de latence élevé, doses de départ faibles).

Des modifications du type sénile furent observées à l'examen gynécologique de ces malades mais on n'a pas trouvé de modifications du type infiltration leucémique.

Parallèlement, les examens paracliniques ont montré les résultats suivants :

a - A l'hystérométrie, la longueur utérine était généralement de 4 cm.

b - La courbe ménothermique, très difficile à noter à cause de la fièvre, présentait quand elle était possible le caractère monophasique de la période ménopausique.

c - Les biopsies d'endomètre ont montré dans 8 cas une atrophie glandulaire avec prolifération du stroma.

d - Quant aux frottis vaginaux, ils montraient tous une hypo-œstrogénie avec même parfois une atrophie complète.

Dans deux cas, enfin, où l'examen histologique post-mortem des glandes endocrines a pu être fait, il a révélé que l'hypophyse, la thyroïde, le pancréas et les surrénales ne présentaient aucune modification morphologique alors que les ovaires et l'endomètre étaient atrophiques dans les deux cas.

Or, l'une de ces malades était âgée de 32 ans et avait eu trois grossesses antérieures.

V - OBSERVATIONS DU SERVICE DU DOCTEUR A. NETTER

=====

A - INTRODUCTION

- Notre étude concerne 10 malades, âgées de 27 à 45 ans, adressées par les services d'Hématologie et vues dans le service entre Juillet 1957 et Octobre 1961.

Parmi ces 10 malades, 7 étaient traitées pour Leucémie Myéloïde Chronique, 1 pour thrombocytose, 1 pour une masse inguinale d'étiologie indéterminée et 1 pour lymphosarcomatose.

- 8 d'entre elles ont reçu du Myleran selon des doses totales comprises entre 100 et 1.400 mg. Celle atteinte de lymphosarcomatose a reçu de l'acide dichloroéthyl-para-amino-phényl-butyrique (CB 1348) puis de l'éthylène-imine-quinone suivant un traitement échelonné sur 18 mois environ.

Celle qui présentait une masse inguinale a été traitée par radiothérapie puis par un dérivé des moutardes nitrées.

- Sur les 8 malades qui avaient reçu du Myleran, 7 ont présenté une aménorrhée après des délais de 4 à 7 mois après le début du traitement.

Les 2 malades qui avaient reçu un antimitotique autre que le Myleran ont présenté également une aménorrhée.

- Chez ces 9 malades, l'aménorrhée s'accompagnait de bouffées de chaleur et de divers autres troubles de type ménopausique, et les examens gynécologiques ainsi que toutes les épreuves paracliniques pratiquées chez elles ont montré des signes évidents d'insuffisance protovarienne.

B - EXPOSE DE NOS OBSERVATIONS

Ces 10 observations sont résumées dans le tableau suivant où l'on a représenté, sur des colonnes, successivement : l'âge de la malade au moment où elle est vue dans le service, le nombre de grossesses normales antérieures, le délai d'apparition des troubles par rapport au début du traitement, la dose totale de Myleran, l'ancienneté de l'aménorrhée par rapport à la date où la malade est vue dans le service, l'existence ou non de bouffées de chaleur (celles-ci représentées par 1, 2 ou 3 croix suivant leur intensité), puis les signes d'accompagnement et, enfin, les résultats des divers examens paracliniques pratiqués (gonadostimulines hypophysaires, taux d'oestrogènes urinaires, cytologie vaginale et biopsies d'endomètre).

OBSERVATION N° 1

Geneviève B 27 ans, a été vue dans le service en Décembre 1958 pour un allongement du cycle et surtout des métrorragies depuis le mois de Juin.

Après la première hémorragie, le 2 Juin, devant l'augmentation du volume de l'utérus qui se présentait comme une grossesse de 3 mois on avait pratiqué un curettage qui avait ramené un polype muqueux inflammatoire banal. Par la suite, d'autres métrorragies abondantes en Août, Septembre et Octobre ont nécessité plusieurs transfusions.

Ces troubles ne s'accompagnaient pas de bouffées de chaleur ni d'aucun autre signe de la série ménopausique.

La malade, réglée à 16 ans, avait toujours eu des cycles menstruels réguliers du type 28/8 avec dysménorrhée du premier jour, et avait eu deux grossesses normales en 1952 et en 1957.

Par ailleurs, rien d'anormal n'avait été noté, jusqu'à ces incidents, sur le plan gynécologique.

La leucémie myéloïde chronique, découverte en 1954, avait été traitée de Juillet 54 à Janvier 55 par du Myleran à raison de 4 mg par jour, soit avec une dose totale de 480 mg environ.

CAS	AGE	GROSSESSES	DELAI d'appari- tion	DOSE TOTALE	ANCIENNETE de l'aménorrhée	BOUFFES de CHALEUR	SIGNES D'ACCOMPAGNEMENT	G.S.H.	Oestrogènes urinaires	FROTIS VAGINAUX	BIOPSIE D'ENDOMETRE
1	27	1	4 ans	480 mg	0 métrorragies	0	Polypes muqueux	> 5 U.S. < 25 U.S.	5 ♂ /24 h.	B. I. S. 20% - 80% - 0 cellules leucosi- ques	—
2	37	3	6 mois	100 mg	2 ans	+++	Vaginite trophique	—	—	atrophiques	—
3	38	2	5 mois	560 mg	4 mois	++	muqueuses pâles atrophiques utérus petit	—	—	B. I. S. 0 - 85% - 15%	—
4	35	3	7 mois	700 mg	4 mois	+	courbe thermique monophasique	> 50 U.S.	0,3 ♂ /24 h.	0 - 100 - 0	absence d'endomètre
5	42	1	5 mois	720 mg	2 mois	4 mois après { + +	acroparesthésies utérus petit	> 5 < 25 > 50 < 100	3,3 ♂ /24 h.	—	—
6	30	2	4 mois	200 mg	5 mois 3 semaines { après	+ + + + + + +	atrophie génitale dyspareunie CT monophasique utérus petit glaires cervicales	> 50 > 25 < 50 > 50	— 19,5 ♂ /24 h.	95 - 5 - 0 0 - 99 - 1	atrophique —
7	45	2	4 mois	160 mg	2 mois	(ovariectomie) unilatérale	utérus petit vagin atrophique	> 50	—	0 - 70 - 30	légère atrophie
8	28	1	7 mois	1400 mg	14 mois 1 mois { après	+ + + règles spontanées glaires cervicales	—	> 5 < 25	8 ♂ /24 h.	0 - 98 - 2	stade folliculi- nique
9 *	40	2	1 mois	—	2 mois	+ + +	—	> 50 < 100	2,3 ♂ /24 h.	—	—
10 *	41	6	11 mois	—	6 mois	+ + +	utérus atrophique	> 100	— 8 mois après {	0 - 90 - 10 70 - 30 - 0	—

* Malades ayant reçu un antimitotique autre que le Myleran.

Une bonne rémission avait été obtenue alors mais par la suite, trois poussées blastiques, en Juillet 57, Avril 58 et Octobre 58, avaient nécessité de la corticothérapie et, en Avril, 100 mg par jour de 6-mercaptopurine. L'hystéroggraphie pratiquée dans le service le 28 Octobre 1958 a montré une image utérine légèrement agrandie mais normale, ainsi que l'image des trompes.

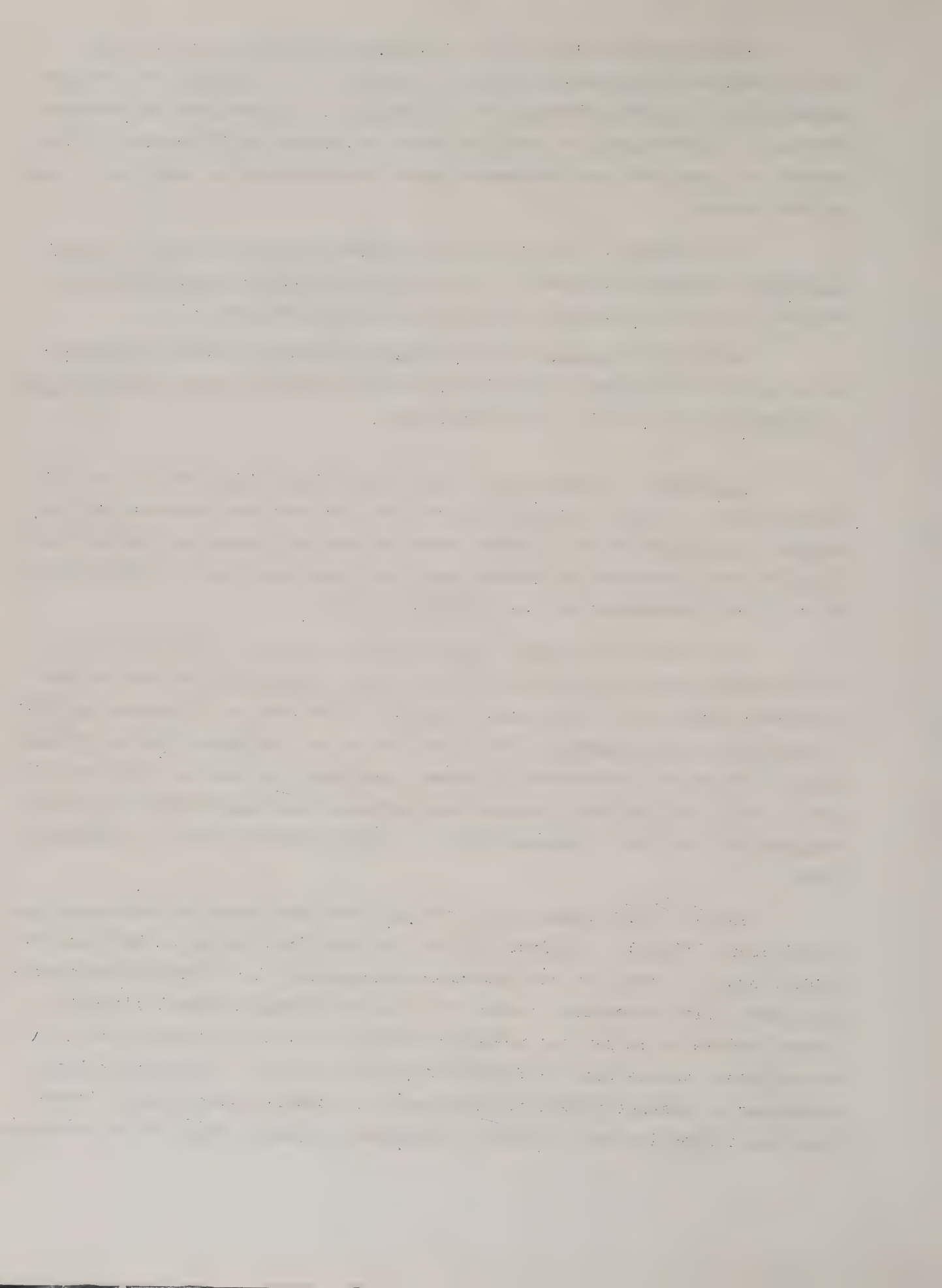
Le 3 Novembre, le taux des oestrogènes urinaires était de 5 Y par 24 heures (dosage biologique) et le chiffre des gonadostimulines hypophysaires (G S H) était compris entre 5 et 25 unités-souris.

Les frottis vaginaux du 1er Décembre montraient outre la présence de cellules leucosiques, l'absence de cellules superficielles pour 20°/o de cellules basales et 80°/o d'intermédiaires.

En résumé, la malade, qui avait reçu 480 mg de Myleran de Juillet 1954 à Janvier 1955, a présenté quatre ans plus tard des métrorragies avec signes biologiques d'insuffisance oestrogénique mais sans bouffées de chaleur et sans élévation des gonadostimulines hypophysaires, et avec présence de cellules leucosiques sur les frottis vaginaux.

On pourrait donc penser que chez cette malade, dont les troubles sont apparus après un long délai et sans être accompagnés des deux signes caractéristiques de la ménopause (bouffées de chaleur et élévation des GSH), l'insuffisance oestrogénique était due non pas au traitement par le Myleran mais à l'atteinte leucosique elle-même. Hypothèse qui pourrait être étayée par le fait que l'on avait trouvé des cellules leucosiques sur les frottis vaginaux et qu'il ne s'agissait pas ici d'une aménorrhée mais de métrorragies.

En fait, nous pensons qu'il s'agit bien d'un début de ménopause qui, étant donné l'âge de la malade (27 ans) ne peut être due qu'au Myleran. En effet, outre le taux bas des oestrogènes urinaires, les métrorragies observées chez elle ressemblent tout à fait aux métrorragies dues à l'insuffisance lutéale de la période préménopausique. De plus, la présence de 20°/o de cellules basales sur les frottis vaginaux avec 80°/o de cellules intermédiaires et absence totale de cellules de la couche superficielle évoque bien une suspension de l'activité ovarienne analogue à celle de la ménopause.



OBSERVATION N° 2

Yvette L 37 ans, dont la leucémie myéloïde chronique découverte en 1954 a été traitée par radiothérapie splénique et Myleran suivant une dose totale de 100 mg environ (4 à 6 mg/semaine), a présenté une aménorrhée accompagnée de nombreuses bouffées de chaleur à partir de Novembre 1955.

Des essais de traitement associant oestrogènes et progestatifs n'ont pas fait réapparaître les règles.

De plus, lorsque la malade a été vue dans le service, elle présentait depuis quelques temps des douleurs et des hémorragies au moment des rapports.

A l'examen, en Mars 58, le vagin était étroit et atrophique, le spéculum faisait saigner et montrait un col atrophique.

Les frottis vaginaux, enfin, étaient atrophiques. La malade, qui avait été réglée à 12 ans, avait eu trois grossesses normales en 1944, 46 et 51 et n'avait aucun antécédent gynécologique pathologique.

Chez cette malade de 37 ans, l'existence de nombreuses bouffées de chaleur et d'une atrophie aussi importante des muqueuses génitales montre que l'aménorrhée fait bien partie d'un syndrome ménopausique provoqué par la destruction des ovaires par le Myleran.

OBSERVATION N° 3

Simone G 38 ans.

Leucémie myéloïde chronique découverte en 1955, traitée par radiothérapie en Septembre 55 et Juillet 57, par 6-mercaptopurine en fin 1957 puis par Myleran à partir de Septembre 58 à raison de 4 à 6 mg par jour, soit au total une dose de 560 mg. A présenté une aménorrhée avec bouffées de chaleur à partir de Février 59, soit 5 mois après le début du traitement par le Myleran et après avoir reçu la dose totale.

Cette malade, réglée à 12 ans avec des cycles réguliers (type 28/4) présentait depuis 1952 des règles très abondantes, durant huit jours,

mais on ne notait par ailleurs aucun antécédent gynécologique anormal. Elle avait deux enfants nés en 1940 et en 43 et avait fait deux fausses-couches en 42 et en 45. L'examen gynécologique, en Juin 59, montrait des muqueuses pâles, atrophiques, un utérus petit, rétroversé.

Sur les frottis vaginaux, on notait l'absence de cellules basales mais on dénombrait 85°/o de cellules intermédiaires pour 15°/o de superficielles.

Ici encore, bien que nous n'ayions pas eu, pour cette malade, le chiffre des G.S.H., nous pensons pouvoir attribuer l'insuffisance oestrogénique à un syndrome ménopausique. Or, l'âge de la malade (38 ans) et le fait qu'elle avait reçu une dose relativement assez importante de Myleran (nous avons vu que l'on avait pu obtenir de semblables effets avec des doses très inférieures) incitent à penser que le Myleran est bien le responsable de ces troubles.

OBSERVATION N° 4

Yolande B 35 ans.

Leucémie myéloïde chronique découverte en Novembre 56, traitée à cette date par 8 séances de radiothérapie, puis 5 à 6 mois de corticothérapie en 57 et de nouveau 16 séances de radiothérapie en Juin 58. Parallèlement, la malade avait reçu de l'éthylène-imine-quinone entre Décembre 1957 et Avril 1958 puis 700 mg de Myleran d'Avril à Octobre 58.

A partir d'Octobre 58, apparition d'une aménorrhée (rebelle à la folliculine et aux extraits thyroïdiens) avec quelques bouffées de chaleur et un "syndrome pré-menstruel" de quelques jours.

Cette malade avait été réglée à 13 ans, avait présenté des cycles irréguliers de 30 à 60 jours avec dysménorrhée primaire qui a disparu avec la première grossesse mais n'avait **jamaïs** eu d'antécédents d'aménorrhée. Elle a eu trois grossesses normales en 1951, 54 et 56.

De plus, la leucémie était en rémission complète avec absence de fièvre quand la malade a été vue dans le service en Février 59.

A cette date, le vagin et le col avaient une bonne trophicité mais l'utérus était petit et dur et la biopsie ne ramenait pas d'endomètre.

La courbe thermique était monophasique et les frottis vaginaux montraient l'absence de cellules superficielles pour 100°/° de cellules de la couche intermédiaire.

Le taux d'oestrogènes urinaires était de 0,3 γ/24 h. (dosage biologique) et le chiffre des G.S.H. supérieur à 50 unités-souris.

Quatre mois plus tard, le 12 Juin, un nouvel examen montrait un taux d'oestrogènes de 3,3 γ/24 h. et un chiffre de G.S.H. compris entre 5 et 25 unités-souris.

Cette malade a donc présenté une insuffisance oestrogénique sévère dont le caractère primitivement ovarien est bien mis en évidence par le taux élevé des gonadostimulines hypophysaires, l'allure monophasique de la courbe thermique et la présence de bouffées de chaleur.

Ces phénomènes de "castration" ne sont certainement pas dus, ici, à la radiothérapie antérieure puisque nous savons (33) que celle-ci, très localisée, ne détermine généralement pas d'accident au niveau des ovaires et il y a tout lieu de croire que le Myleran est, encore une fois, l'agent responsable.

Mais ici, après quatre mois de suspension de l'activité ovarienne, il y a eu une reprise de cette activité puisque le taux des oestrogènes urinaires est passé de 0,3 γ/24 h. à 3,3 γ/24 h., augmentation bien peu importante, il est vrai, mais tout de même assez significative, puisque, parallèlement, le taux des gonadostimulines est redescendu à une valeur normale pour l'âge de la malade.

Il semble donc s'agir, dans ce cas, d'une destruction incomplète des ovaires avec reprise progressive de leur fonction, témoignant d'une action réversible du Myleran telle qu'elle a été décrite dans les chapitres précédents et analogue, du reste, à celle observée parfois après irradiation des ovaires.

OBSERVATION N° 5

Marcelle F 42 ans.

Cette malade, dont la leucémie myéloïde a été découverte en Décembre 1956, a été traitée d'emblée par le Myleran jusqu'à fin Mars 57 soit, au total, avec une dose de 720 mg. Or, cette malade qui était réglée normalement depuis l'âge de 15 ans et avait eu une grossesse normale en 1934, a présenté une aménorrhée avec bouffées de chaleur et acroparesthésies à partir de Mai 57, soit cinq mois après le début du traitement et après avoir reçu la dose totale.

En Juillet 57, l'examen montrait un vagin perméable mais un utérus petit avec isthme serré infranchissable à l'hystéromètre. Le taux de G.S.H. était, à cette date, compris entre 50 et 100 unités-souris, et les frottis vaginaux montraient l'absence de cellules superficielles, avec 20°/o de cellules basales pour 80°/o d'intermédiaires.

La malade, revue en Mars 58, n'avait toujours pas de règles mais les bouffées de chaleur avaient disparu.

Or, une rechute de la leucose avait imposé la reprise du Myleran entre Août 57 et Avril 58 à raison de 8 mg par jour. Dès lors était apparue une atrophie génitale complète avec dyspareunie et frigidité secondaire. Les oestrogènes urinaires étaient passés à 1 γ/24 h. et les G.S.H. au-delà de 100 unités-souris. Quant aux frottis vaginaux, ils montraient la présence de 70°/o de cellules basales pour 30°/o d'intermédiaires et pas de cellules superficielles.

L'action du Myleran nous semble évidente ici puisqu'après reprise de cette thérapeutique, il y a eu une nette aggravation, tant clinique que biologique, du syndrome ménopausique.

OBSERVATION N° 6

Arlette H 30 ans.

Cette malade, qui vivait en Algérie, est venue en France en Janvier 61 où l'on a commencé à traiter sa leucémie myéloïde par le Myleran à raison de 8 mg par jour pendant 8 jours puis 4 mg par jour. Elle a reçu au total 200 mg environ.

Or, dès le mois de Mai, c'est à dire 5 mois après le début du traitement et après avoir reçu la dose totale, cette malade a présenté une aménorrhée avec nervosité importante (aggravée par un mauvais état général) et des bouffées de chaleur sont apparues en Juin. A noter que cette malade, qui était retournée en Algérie au mois de Mai pour rentrer définitivement en France à partir du mois de Juillet, avait présenté à l'âge de 16 ans une période d'aménorrhée probablement psychogène de 3 à 4 mois alors qu'elle avait toujours été réglée normalement depuis l'âge de 14 ans (cycles 21 - 28/4 -5 avec dysménorrhée du premier jour).

Elle a eu deux grossesses normales à 22 et 24 ans et rien à signaler, par ailleurs, au point de vue gynécologique.

Lorsqu'elle a été vue dans le service en Septembre 61, l'examen gynécologique montrait un vagin et un col eutrophiques, mais un utérus petit, et cet examen était douloureux.

De plus, la biopsie révélait un endomètre atrophique, la courbe thermique était monophasique, et le taux de G.S.H. supérieur à 50 unités-souris. Quant à la cytologie vaginale, elle montrait la présence de 95% de cellules basales pour 5% d'intermédiaires seulement et absence totale de cellules de la couche superficielle.

La malade a été revue 3 semaines plus tard : (après traitement par un progestatif de synthèse) les bouffées de chaleur avaient diminué et à l'examen, il semblait y avoir une reprise de l'activité ovarienne. Du reste, on notait alors la présence d'une importante glaire cervicale.

Sur les frottis vaginaux, on dénombrait 99% de cellules intermédiaires et 1% de superficielles.

Les gonadostimulines étaient comprises entre 25 et 50 unités-souris et on notait un taux d'oestrogènes urinaires de 19,5 Y par 24 heures.

En résumé, il s'agit ici d'une aménorrhée pour laquelle on peut discuter deux étiologies possibles : le Myleran, ou le changement de climat.

En effet, le début des troubles a coïncidé avec un changement de climat et de vie ; or il y avait chez cette malade un terrain prédisposé

puisqu'elle avait présenté une période d'aménorrhée spontanée à 16 ans. De plus, la dose de Myleran avait été faible (200 mg).

En fait, à cause du taux élevé des gonado-stimulines hypophysaires, de l'existence de bouffées de chaleur et du caractère nettement atrophique des frottis vaginaux, nous pensons que l'insuffisance ovarienne est primitive et doit être attribuée à l'action du Myleran.

OBSERVATION N° 7

Angèle T 45 ans.

Leucémie myéloïde chronique découverte en 1961 et traitée par le Myleran à partir du 25 Avril à raison de 6 puis 4 puis 2 mg par jour jusqu'au 7 Juillet, soit en tout environ 160 mg.

Cette malade, qui a été vue en Septembre 61, présentait une aménorrhée depuis Juillet (les dernières règles avaient été moins abondantes) avec bouffées de chaleur, tension des seins et augmentation de poids.

A noter que cette malade, qui avait été réglée normalement depuis l'âge de 13 ans avec des cycles réguliers (26/4-5) et avait eu deux grossesses normales avec une fausse-couche entre les deux, avait subi une ovariectomie unilatérale à gauche pour kyste ovarien à l'âge de 26 ans, et se plaignait de frigidité primaire.

A l'examen gynécologique, les muqueuses étaient pâles et le corps utérin atrophie. Les G.S.H. étaient supérieures à 50 unités-souris et les frottis vaginaux montraient 30°/o de cellules superficielles pour 70°/o d'intermédiaires mais pas de basales.

La malade a été soumise alors à un traitement hormonal associant oestro-progestatifs et androgènes.

Un mois après ce traitement, les bouffées de chaleur avaient disparu, la frigidité, naturellement, ne s'était pas améliorée et la malade avait eu une petite hémorragie après une injection vaginale.

La biopsie d'endomètre montrait alors un minuscule fragment vraisemblablement en stade progestatif.

Chez cette malade de 45 ans qui avait subi une ovariectomie unilatérale qui, on le sait, peut faire avancer l'âge de la ménopause, on peut évoquer la possibilité d'une ménopause spontanée physiologique. Nous n'avons pas pu retrouver dans les antécédents familiaux des éléments permettant de déterminer s'il pouvait s'agir d'une ménopause spontanée ou non et nous ne pouvons que souligner la coïncidence de sa survenue avec un traitement par le Myleran.

OBSERVATION N° 8

Helyett F 28 ans.

Cette malade, qui avait subi une splénectomie à la suite d'un traumatisme et avait présenté secondairement une hyperplaquettose, avait été traitée par le Myleran de Septembre 59 à Mai 60, à raison de 4 à 8 mg par jour de façon continue.

Elle avait donc reçu au total une dose de 1.400 mg. Or, à partir d'Avril 60, c'est à dire 7 mois après le début du traitement, elle a présenté une aménorrhée avec bouffées de chaleur et nervosité.

La malade avait déjà été traitée dans le service en 1952-53 pour paramétrite gauche et ovarite scléro-kystique avec aménorrhée mais ces troubles avaient régressé après traitement.

A l'examen, en Juin 61, soit quatorze mois après le début de l'aménorrhée, on ne percevait que le col mais on notait une bonne trophicité du vagin et des lèvres et la présence d'une glaière cervicale cristallisant en feuille de fougère.

Les frottis vaginaux montraient 98°/o de cellules de la couche intermédiaire pour 2°/o de superficielles et pas de basales.

La biopsie montrait un endomètre en stade folliculinique, le taux d'oestrogènes urinaires était de 8 γ/24 h. (dosage biologique) et les GSH étaient comprises entre 5 et 25 unités-souris.

Revue en Septembre, donc trois mois après, la malade, qui n'avait pas suivi le traitement prescrit, avait eu des règles spontanées normales de quatre jours le 10 Juillet et le 18 Août.

De plus, elle n'avait plus de bouffées de chaleur et présentait une bonne trophicité génitale avec une glai- re cervicale.

Il s'agit donc encore ici, comme dans le cas n° 4, d'une atteinte réversible des ovaires par le Myleran puisqu'après une période d'aménorrhée avec bouffées de chaleur de 14 mois, on a pu assister, au moment même où la malade est venue consulter, à une reprise de l'activité ovarienne. En effet, la bonne trophicité des organes génitaux, la présence d'une glaire cervicale et le chiffre normal de G.S.H. constatés après l'existence d'une longue phase d'aménorrhée avec troubles ménopausiques, pouvaient faire prévoir cette reprise. Or, cela a pu être vérifié trois mois plus tard de façon incontestable puisque, en l'absence de traitement, il y a eu disparition des bouffées de chaleur et réapparition des règles.

oOo

Nous avons rapproché de ces huit observations le cas de deux malades traitées non pas par le Myleran mais par deux autres antimitotiques et qui ont présenté exactement le même type de troubles.

Ces deux malades, ainsi que la précédente, n'étaient pas atteintes de leucémie myéloïde chronique mais d'affections tout à fait différentes et différentes également l'une de l'autre. Ce qui est un argument de plus pour nous faire penser que c'est bien la thérapeutique antimitotique qui constitue le dénominateur commun dans la genèse de ces aménorrhées.

OBSERVATION N° 9

Ruvka S 40 ans.

Malade traitée depuis Juillet 1958 pour une masse inguinale d'étiologie inconnue apparue durant l'hiver, par radiothérapie de Novembre à Décembre 58 puis par un dérivé nitré à partir de Janvier 59.

Depuis cette date (Janvier 59) est apparue une aménorrhée accompagnée de signes fonctionnels importants : bouffées de chaleur, insomnie, neurotonie.

Cette malade, qui avait été bien réglée depuis l'âge de 16 ans (cycles 28/4) et avait eu deux grossesses normales à 28 et 30 ans précédées et suivies d'une fausse-couche, avait une mère qui aurait eu deux enfants à 49 et à 50 ans.

A l'examen, en Mars 59, les petites lèvres étaient atrophiques mais tout le reste était normal.

Le taux d'oestrogènes urinaires mesuré à cette date était de 2,3 Y par 24 heures et les G.S.H. étaient comprises entre 50 et 100 unités-souris.

OBSERVATION N° 10

Maria L 42 ans.

Traitée à partir de Novembre 56 pour lymphosarcomatose par 6-mercaptopurine en Décembre 56 et Mars 57 puis Ethylène-imine-quinone d'Octobre à Décembre 57 et en Avril 58. Dès Décembre 57, est apparue une aménorrhée avec nombreuses bouffées de chaleur et crampes.

Cette malade, bien réglée depuis l'âge de 12 ans 1/2 (cycles 28 - 30/8) avait eu six enfants et présentait des irrégularités menstruelles depuis la dernière grossesse.

A noter que sa mère avait été ménopausée à 50 ans et que sa soeur, alors âgée de 48 ans était encore réglée.

A l'examen, en Juin 58, on notait une petite lésion du col sans signes histologiques de malignité.

A cette date, le taux de G.S.H. était supérieur à 100 unités-souris et sur les frottis vaginaux on dénombrait 90°/o de cellules intermédiaires pour 10°/o de superficielles seulement. En Janvier 59, malgré un traitement associant oestrogènes et androgènes, l'aménorrhée persistait et les bouffées de chaleur, qui avaient momentanément disparu, étaient réapparues, nombreuses et accompagnées d'asthénie et de nervosité.

L'examen, à cette date, montrait un utérus atrophique dont on ne percevait que le col. Les frottis vaginaux montraient alors la présence de 70°/o de cellules basales, 30°/o d'intermédiaires et l'absence de cellules de la couche superficielle.

Les bouffées de chaleur avaient tendance à diminuer avec les traitements hormonaux mais réapparaissaient dès leur arrêt.

En Mai 60, c'est à dire un an après ce dernier examen, la malade présentait une atrophie génitale complète.

Chez ces deux malades, par conséquent, on note un syndrome d'insuffisance ovarienne de type ménopausique entièrement superposable à celui observé dans les huit cas qui ont été traités par le Myleran.

L'âge de ces deux malades, en effet, ainsi que leurs antécédents familiaux et le fait qu'elles souffraient d'affections non susceptibles par elles-mêmes de donner des lésions de l'appareil génital, prouvent une fois encore que la thérapeutique antimittotique est responsable de l'atteinte ovarienne.

C - EN RESUME

Nous avons étudié 10 malades entre 27 et 45 ans qui ont reçu du Myleran à des doses qui s'échelonnaient entre 100 mg et 1400 mg, ou un autre antimittotique dans deux cas.

Toutes ces malades sans exception avaient eu auparavant un ou plusieurs enfants et huit d'entre elles avaient toujours été très bien réglées.

- pour les deux autres, l'une avait présenté une période d'aménorrhée spontanée transitoire à l'âge de 16 ans.
- l'autre, qui avait eu six enfants présentait des irrégularités menstruelles depuis la dernière grossesse.

Or, sur ces 10 malades, 9 ont présenté, après des délais de 1 à 11 mois après le début du traitement, une aménorrhée avec des troubles ménopausiques (bouffées de chaleur, nervosité, acroparesthésies etc ...). Celle qui n'a pas eu d'aménorrhée a montré des signes d'insuffisance ovarienne très nets.

Sur ces 9 malades, 6 avaient un taux de gonadostimulines hypophysaires supérieur à 50 unités-souris, et supérieur à 100 unités pour 2 d'entre elles.

5 d'entre elles présentaient, à l'examen gynécologique, des signes de carence oestrogénique analogue à ceux de la ménopause.

Les taux d'oestrogènes mesurés chez cinq de ces malades étaient respectivement de 5 , 0,3 , 1 , 8 et 2,3 par 24 heures.

Les frottis vaginaux, chez toutes les 9, montraient des signes de carence oestrogénique sévère.

Enfin, les biopsies d'endomètre pratiquées chez 4 d'entre elles montraient chez les 4 un endomètre atrophique.

Par ailleurs, presque toutes ces malades présentaient une bonne rémission de leur hémopathie.

oOo

CONCLUSIONS

=====

Nous avons étudié l'action du Busulfan (Myleran ou 1-4-diméthane-sulfonyloxybutane) sur l'appareil génital féminin au cours du traitement de leucémies myéloïdes chroniques.

Nous avons observé, à propos de 10 cas d'aménorrhée, qu'à côté de l'action antimitotique remarquable sur les éléments sanguins de la série myéloïde qui l'a fait utiliser en thérapeutique, le Myleran a, sur les ovaires, une action destructrice tout à fait comparable à celle des rayons X.

En effet, nous avons pu constater, chez les malades soumises à ce traitement, l'apparition d'un syndrome d'insuffisance ovarienne sévère accompagné de troubles ménopausiques alors que la leucémie était, dans presque tous les cas, en bonne rémission clinique et hématologique.

Ce syndrome d'insuffisance protovarienne, confirmé par divers examens paracliniques (en particulier l'élévation des gonadostimulines hypophysaires), concorde avec les observations recueillies dans la littérature ayant trait à l'action du Myleran sur les glandes génitales.

En accord avec quelques unes de ces observations, nous avons pu constater chez nos malades que, comme cela se voit avec les rayons X, l'action nocive du Myleran sur les ovaires peut, dans certains cas, ne pas être définitive.

Nous avons noté, en effet, chez deux de nos malades, une reprise de l'activité ovarienne après aménorrhée de plusieurs mois ; reprise contrôlée biologiquement et témoignant de l'existence d'un certain nombre de follicules primordiaux ayant échappé à l'action du radiomimétique et ayant pu, ultérieurement, reprendre leurs divisions, permettant ainsi une restauration de l'activité sécrétoire des ovaires.

Par conséquent, parallèlement à son action thérapeutique remarquable sur les leucémies myéloïdes chroniques, le Myleran a, comme tous les radiomimétiques et comme les rayons X, une action destructrice notable sur les tissus germinatifs : action qui peut être, suivant le cas, soit définitive, soit temporaire.

D'après nos observations, les doses de Myleran inhibant l'ovaire étant très variables, il est impossible d'établir une loi de proportionnalité entre le degré d'inhibition ovarienne et la dose par kilogramme de poids corporel.

Vu, le Président de Thèse
Professeur Jean BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

=====

- 1 - ALBERS-SCHONBERG (H.E.)

Über eine bisher unbekannte Wirkung der Röntgenstrahlen
auf den Organismus der Tiere.

Münch. Med. Wochenschrift - 1903 - 50 - (1859).

- 2 - ALEXANDER (P)

Advances in Cancer Research - 1953 - 1 - (397).

- 3 - ANCEL (P) et BOUIN (P)

Rayons X et glandes génitales.

Presse Médicale - 1907 - 15 - (228).

- 4 - AUERBACH (C) et ROBSON (J.M.)

Nature - 1944 - 154 - (81).

- 5 - BACQ (Z.M.) et ALEXANDER (P)

Principes de Radiobiologie.

Masson - Paris - 1955 - chap. VII.

- 6 - BELOHORSKY (B), SIRACKY (J), SANDOR (L), KLAUBER (E)

Comments on the developpement of amenorrhea caused
by Myleran in cases of chronic myelosis.

Neoplasma - 1960 - VII - (p. 397).

- 7 - BERGONIE (J) et TRIBONDEAU (L)

Action des rayons X sur le testicule du rat blanc.

C.R. Soc. de Biol. 1904 - 57 - (522)
et 1905 - 58 - (156).

- 8 - BERGONIE (J), TRIBONDEAU (L) et RECAMIER (D)

Action des rayons X sur l'ovaire de la lapine.

C.R. Soc. de Biol. - 1905 - 58 - (284).

9 - BOLLAG (W)

Der einfluss von Myleran auf die keimdrüsen von den retten.

Schweizerische Med. Wochenschrift
Avril 1954 - 84 - (393 - 399).

10 - BURKL (W) et KELLNER (G)

Der ablauf der follikel reifund und die post-natale oogenese bei der rette studiert mit hilfe des Mylerans.

Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie.
1954 - 41 - (173).

11 - DESPEIGNES (J)

Leucémies et grossesses.

Thèse - Lyon - 1961 - n° 17.

12 - DIAMOND (I), ANDERSON (M), MAC CREADIE (S.R.)

Transplacental transmission of Myleran in a mother with leukemia. Production of foetal malformation and cytomegaly.

Pediatrics - Janv. 1960 - 25 (p. 85).

13 - DUNJIC (A) et MAISIN (J)

Action curative de la moëlle osseuse isologue chez des rats ayant reçu une dose léthale de Myleran.

Revue Fr. d'études Clin. et Biol.
Mars 1960 - Vol. 5 - n° 3 (p. 268).

14 - DUSTIN (A.P.)

Bulletin Acad. Roy. de Med. Belg.
1934 - 14 - (p. 437).

15 - DUSTIN (A.P.)

Some new aspects of mitotic poisoning.

Nature - London - 1947 - 159 - (p. 794).

16 - ELSON (L.A.)

A comparison of the effects of radiation and radiomimetic chemicals on the blood.

British journ. of Haematology
1955 - 1 (104)

17 - GALTON (D.A.G.)

Myleran in chronic myeloïd leukemia. Results of the treatment.

The Lancet - 1955 - I (425).

18 - GUILLEMINOT (H)

Action du radium sur la graine et le développement des plantes.

Arch. électr. méd. - 1907 - 15 (p. 592).

19 - HADDOW (A)

The Physiology of cancer

New-York - 1954 (chap. 16).

20 - HADDOW (A), KON (G.A.) et ROSS (W)

Nature - London - 1948 - 162 - (p.824).

21 - HADDOW (A) et TIMMIS (G.M.)

Myleran in chronic myeloïd leukemia : chemical constitution and biological action.

The Lancet - 1953 - I - (207).

22 - HARRIS (E.B.), LAMERTON (L.F.), ORD (M.J.) et DANIELLI (J)

Nature - 1952 - 170 - (p. 921).

23 - HERTIVIG (O)

Die Radiumkrankheit tierischer keimzellen.

Arch. mikros. Anat. 1911 - 77 - 1.

24 - HOLWECK (F) et LACASSAGNE (A)

Essai d'interprétation quantique des diverses lésions produites dans les cellules par les radiations.

C.R. Soc. de Biol. 1931 - 107 (814).

25 - KENIS (Y), DUSTIN (P), HENRY (J.A.), TAGNON (H.J.)

Action du Myleran dans 22 cas de leucémie myéloïde chronique.

Revue Fr. d'études Clin. et Biol. 1956 - I - (p.435).

26 - KENNAWAY (E.L.) et HIEGER (I)

British Med. Journal - 1930 - 1 - (1044).

27 - KOLLER (P)

Progress in Biophysics - 1954 - 4 - (196).

28 - KOLLER (P) et CASARINI (A)

British Journal of Cancer - 1952 - 6 - (173).

29 - KURRLE (G.R.)

Myleran. A review of its action on a report of its use in chronic myeloïd leukemia.

Med. Journ. of Australia - 1955 - 42 - (p. 636).

30 - LACASSAGNE (A) et GRICOUROFF

Action des radiations ionisantes sur l'organisme.

Masson - Paris - 1956 - (chap. I).

31 - LANDING, GOLDIN, NOE, GOLDBERG, SHAPIRO.

Cancer - 1949 - Nov. (p. 1055).

32 - LOVELESS (A)

Nature - London - 1951 - 167 - (338).

33 - LUTZE (F.H.)

Leukemia and pregnancy.

American Journ. of Roentgenology.
1953 - 69 - 4 - (p. 608).

34 - MOUTSCHEN-DAHMEN (J. et M.)

Chromosome deficiencies induced with Myleran.

Experientia - Août 1959 - 15 - (p. 310).

35 - MULLER (H.G.)

Artificial transmutation of the gene.

Science - 1927 - 66 - (84).

36 - RAMIOUL (H)

Le danger des radiations pour l'homme.

Masson - Paris - 1957 - II (chap. 4).

37 - REGAUD (Cl.) et BLANC (J)

Action des rayons X sur les diverses générations de la lignée spermatique.

C.R. Soc. de Biol. - 1906 - 41 - (163).

38 - REGAUD (Cl.) et LACASSAGNE (A)

Sur l'évolution générale des phénomènes déterminés dans l'ovaire de la lapine par les rayons X.

C.R. Soc. de Biol. 1913 - 74 - (601).

39 - SELDIN (M)

Ueber die Wirkung der Röntgen - und Radium - strahlen
auf innere organe und den gesamtorganismus der Tiere.

Forts - Geb - Röntgenst. 1904 - 7 - (322).

40 - SHERMANN (J.L.) et LOCKE (R.V.)

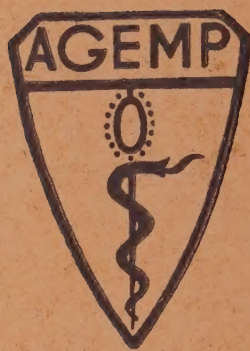
Use of Busulfan (Myleran) in myelogenous leukemia during pregnancy.

New-Engl. Med. Journal - 1958 - 259 (p. 288).

41 - WINKLER (A), UJHAZY, CERNY.

On the mechanism of action of Myleran.

Neoplasma - 1957 - IV - (p. 340).



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante
PARIS - V •

Téléphone : ODÉon 58-91